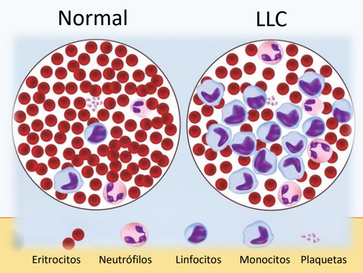
ÚLTIMOS AVANCES TERAPÉUTICOS EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Sofía de Miguel Setién

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense Madrid.



INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo de leucemia con mayor incidencia en nuestra sociedad. Existen variedades de LLC marcadas por el componente genético, la principal es la delección en el cromosoma 17 o la mutación en el gen TP53, reto a nivel terapéutico por estar asociados con un mal pronóstico y mala respuesta a los tratamientos. La gama de tratamientos para LLC se basan en quimioterapia citotóxica y anticuerpos monoclonales, eficaces ante algunas variedades de LLC. El problema son los efectos adversos que padecen la mayoría de los pacientes con LLC, los cuales necesitarán líneas de tratamiento posteriores. Conlleva interrupciones en la terapia, recaídas y resistencia al tratamiento. La terapia citotóxica y los Ac monoclonales son insuficientes en LLC del17p o mutación en TP53, actualmente se usa Ibrutinib o Idelalisib (sus mecanismos no interfieren en el sistema inmune, como los anteriores). Los resultados obtenidos aún son insuficientes en el grupo con LLC del17p o mutación en TP53. La autorización comercial de Venetoclax por la EMA y FDA, abre la opción a una nueva terapia de 1º línea para estos pacientes, más eficaz debido a los resultados de los ensayos clínicos.

OBJETIVOS

1. Exposición y revisión de fármacos y tratamientos que se utilizan para LLC.
2. Análisis de los tratamientos de 1ª línea y posteriores en LLC, beneficios y problemas en estos tratamientos.
3. Análisis de los tratamientos enfocados principalmente en las variedades de LLC con peor respuesta a los tratamientos convencionales. (delección en el cromosoma 17q o mutación TP53).
4. Estudio de Venetoclax, nuevo tratamiento recientemente autorizado para su comercialización por la EMA (13/10/2016).

METODOLOGÍA

- Revision bibliográfica en la base de datos PubMed.
- Consulta de informes, revisiones y estudios de Agencias del Medicamento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1 Leucemia Linfocítica Crónica

LLC. Neoplasia de LB monoclonales
- Morfológicamente maduros
- Inmuno incompetentes
- Apoptosis retardada → acumulación de LB en sangre, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo.

Alteraciones cromosómicas, variedades LLC:
- Del 13q √
- Trisomía 12 √ → síndrome Ritchter X
- Del 11q X
- Cromosomas 6 / 14 √
- Del 17q + mutación TP53 X

Síntomas
1. "Ver y esperar"
   √ diagnóstico, X síntomas
2. Aparición de síntomas, estadiaje según clasificación Rai o Binet.

Tratamientos:

a. Quimioterapia citotóxica
- Clorambucilo - Clb
- Ciclofosfamida - C
- Fludabarina - F
- Bendamustina - B

b. Anticuerpos monoclonales
- Rituximab - R
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- CD20
- Alemtuzumab - CD52

c. Nuevas dianas moleculares

2 Terapia en LLC de 1º línea, sin alteración del 17p/mutación TP53

- Estadio A / B asintomático Binet → "Ver y esperar"
- B sintomático / C Binet → Buen estado general → FCR
- B sintomático / C Binet → No aptos a Fludabarina → Clb tratamiento base
- Dobles refractarios a F y Alemtuzumab. (Rituximab previo) → LLC frágil, avanzada y comorbilidades → Ofatumumab + Clb o B
- Dobles refractarios a F y Alemtuzumab. (Rituximab previo) → Ofatumumab
- Dobles refractarios a F y Alemtuzumab. (Rituximab previo) → Obinutuzumab + Clb

EA: En sistema inmune: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, TLS. Alteraciones cutáneas, pirexia, nauseas, vómitos, infecciones y sepsis, complicaciones hemorrágicas.

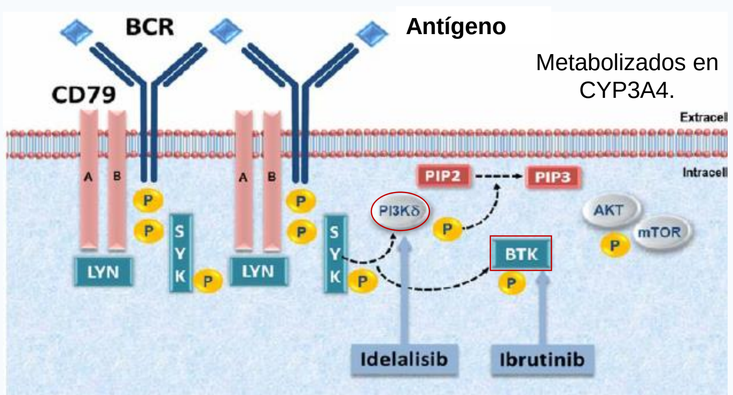
Recaídas, resistencias y paradas en la medicación.
- → Tratamiento 1º línea duradera (12-24 meses tras fin terapia) → Repetir tratamiento
- → > 2 años o 1º línea no eficaz → Otras combinaciones → Ibrutinib o Idelalisib + Rituximab
- → > 2 años o 1º línea no eficaz → Ac monoclonal (Alemtuzumab) + citotóxicos (Rituximab)
- → > 2 años o 1º línea no eficaz → Trasplante hematopoyético

Nuevas dianas moleculares LLC Del 17p / mutación TP53

Tienen mal pronóstico (< 2-3 años), ya que no existía ni tratamiento estándar ni tratamiento de rescate. Debido a la resistencia que existe a las terapias posteriores.

13/10/2016 (EMA) autoriza la comercialización de Venetoclax: Como tratamiento para LLC con Del17p o mutación TP53 y otros LLC sin esta alteración, pero con resistencia a terapias previas.

3 Ibrutinib / Idelalisib

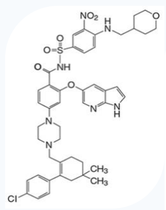


Metabolizados en CYP3A4.

↓ EA que en terapia con Ac monoclonales y citotóxicos, por sus distintos mecanismos de acción. (no interfieren con el sistema inmunitario, disminuyen las infecciones como EA)

En LLC Del17p: indicados en asociación a Rituximab, eficacia ≈ tratamiento 2º línea en LLC sin Del 17p.

4 Venetoclax



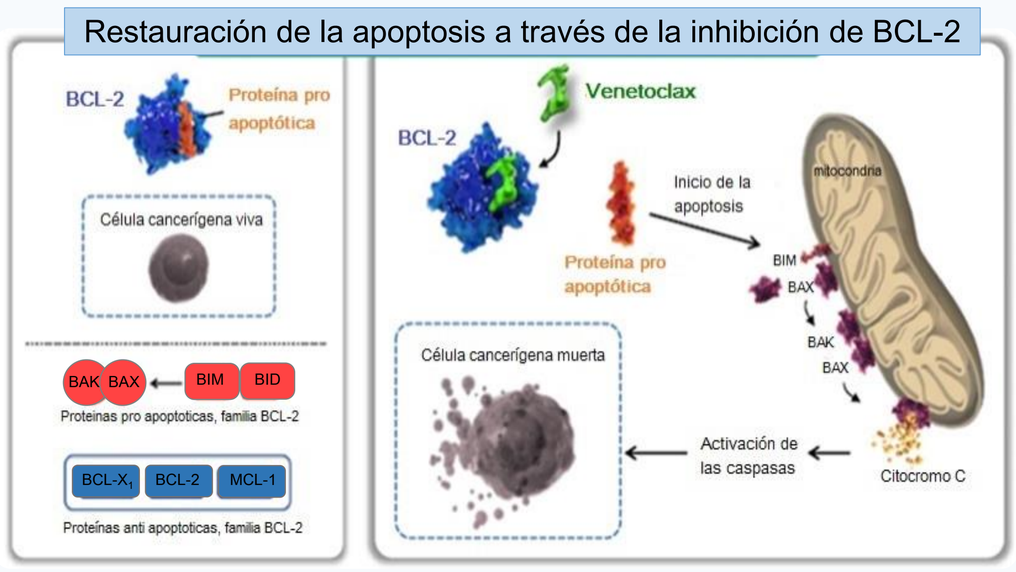
Posología, contraindicaciones e interacciones

Inhibidores	Semanas 1-4	> Semana 5
Fuertes CYP3A4	Contraindicado	Evitar consumo inhibidores o ↓ 75% dosis Venetoclax
Intermedios CYP3A4	Evitar consumo inhibidores o ↓ 50% dosis Venetoclax	
De Glicoproteína G		

Estudios de fase II, 80% pacientes tras terapia tuvieron:
- ↓ recuento linfocitario
- ↓ diámetro de nódulos linfáticos
- ↓ infiltrados en medula ósea

EA
- Neutropenia
- TLS

Restauración de la apoptosis a través de la inhibición de BCL-2



La sobreexpresión de BCL-2 permite que las células cancerosas evaden la apoptosis mediante el bloqueo de proteínas pro apoptóticas.

Venetoclax se une específicamente a BCL-2, liberando proteínas pro apoptóticas que permiten el inicio de muerte celular, apoptosis.

CONCLUSIONES

1. El componente genético es uno de los factores principales en LLC, determina la elección del tratamiento que se instaura en el paciente. La quimioterapia citotóxica y Ac monoclonales, son la base de la mayoría de los tratamientos en los tipos de LLC sin alteraciones genéticas complicadas. Las resistencias y recaídas de la enfermedad suponen un reto terapéutico.
2. Para el tratamiento de LLC sin alteraciones cromosómicas importantes, se administra la combinación FCR en pacientes con buen estado general. En casos no aptos a Fludabarina, las terapias se basan en la asociación de Clorambucilo con Ac monoclonales. Como líneas posteriores, según el período de reaparición de LLC se recomienda, repetición de la terapia anterior o asociaciones de Idelalisib o Ibrutinib con Rituximab.
3. Para pacientes con LLC del 17p o mutaciones TP53, los tratamientos utilizados han sido Ibrutinib e Idelalisib asociados a Rituximab, aún insuficientes.
4. Los ensayos clínicos de Venetoclax han demostrado que el inhibidor de BCL2 es una nueva terapia en LLC del17p mutTP53, con grandes expectativas, menos EA y una opción terapéutica adecuado para estos pacientes. Aún en fases de comercialización y autorización a nivel internacional, y con especial control desde el punto de vista de farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

Itchaki G, Brown J.R. The potencial of Venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. Therapeutics Advances in Hematology. Jul 2016.

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory CLL with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet oncology. May 2016.

Roberts A.W, Davids M.S, Pagel J.M, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed CLL. The New England Journal of Medicine. Jan 2016.